

雷公藤生物碱的研究

苗抗立 徐雪华 汪红(上海 200032 复旦大学医学院中山医院药剂科)

摘要 目的:研究雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)根中的生物碱。方法:按常法分离得到总碱后经 HPLC 检出 8 个峰。分别用硅胶柱层析及硅胶 RP-18 反相中压柱层析分离得到 7 个生物碱。结果:经理化常数和光谱分析鉴定了它们的化学结构,分别为雷公藤吉碱(1),雷公藤次碱(2),雷公藤春碱(3),雷公藤碱戊(4),雷公藤定碱(5),1-去乙酰基雷公藤定碱(6)和咪喃南蛇碱(7)。结论:HPLC 分析结果指示在雷公藤根中含量最高的为雷公藤吉碱,其次为咪喃南蛇碱。

关键词 雷公藤;生物碱;雷公藤定碱;1-去乙酰基雷公藤定碱

Studies on Alkaloids of *Tripterygium wilfordii* Hook. f.

Miao Kangli, Xu Xuehua, Wang hong(Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Medical Center of Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT The total alkaloid was isolated from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. with conventional method, then analysed by HPLC, eight peaks were found. Seven alkaloids were separated from the total alkaloid with silica gel column chromatography and RP-18 medium-pressure HPLC. Their structures were elucidated by chemical and spectroscopic methods. They are wilforgine (1), wilforine(2), wilfortrine(3), wilfordine(4), wilfordine(5), 1-desacetylwilfordine(6) and celafurine(7). Of them, the content of wilforgine was the highest one and that of celafurine the next.

KEY WORDS *Tripterygium wilfordii* Hook. f. alkaloid, wilfordine, 1-desacetylwilfordine

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)根皮的乙醇提取物经酸碱处理后用氯仿提取得总生物碱,HPLC 检测显示八个峰。经硅胶柱层析和硅胶 RP-18 中压反相层析多次分离后得到 7 个生物碱,经理化数据测定和光谱分析鉴定它们分别为雷公藤吉碱(1),雷公藤次碱(2),雷公藤春碱(3),雷公藤碱戊(4),雷公藤定碱(5),1-去乙酰基雷公藤定碱(6)和咪喃南蛇碱(7),结构见图 1。

实验部分

雷公藤采自福建武夷山地区。实验所用仪器有 Kofler 显微熔点测定仪(温度未校正),Perkin-Elmer 599B 型红外光谱,Brucker AM-400、AC-100、SF-500 型核磁共振仪;MAT-44 型质谱仪;实验层析用硅胶为 HF₂₅₄(青岛海洋化工厂);HPLC:waters 公司 510 泵,486 型 UV 检测仪,C₁₈柱(5 μ m,150 \times 5mm)和 Licozorb RP-18(40-63 μ m,240 \times 10mm,分离用柱)E. Merck,流动相:70%MeOH,流速:1.2ml/min 或 0.8ml/min,检测波长:225nm;层析用试剂一般均为上海试剂厂产品。显色剂:碘化铯钾试剂。

提取分离

雷公藤根皮粗粉用 95%乙醇回流 4 次,回收乙醇放置析出结晶(卫矛醇)。酒精提取物用 5%枸橼酸溶解过滤,酸液加浓氨水调节 pH8-9,用氯仿提取,氯仿提取液干燥浓缩后得总碱。总碱用硅胶柱层析分离,用 CHCl₃-MeOH 洗脱液梯度洗脱,馏份 20-25 得结晶(为 1 和 2 的混合物),馏份 47

-56 中析出结晶为(3),馏份 57-72 得到(7)的结晶,从馏份 73-80 中得到(5)和(6),馏份 83-87 经再次层析得结晶(4)。馏份 20-25 反复层析后析出结晶,TLC 检查为一个斑点,而 HPLC 检测仍为两个峰(见图 2),质谱给出 m/z 857 和 867 的混合谱。我们采用高压液相的分离条件对其进行 RP-18 反相中压柱分离,终于将(1)和(2)得以分离。

结构鉴定:

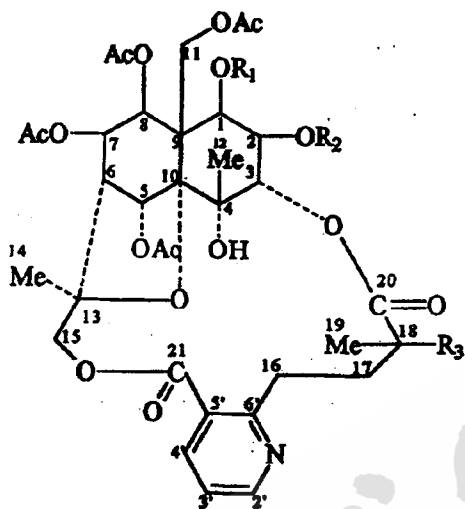
(1) 无色块状晶, mp: 210-212 $^{\circ}$ C; UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm 225, 270; IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3450, 1745, 1585, 1572, 1370, 1305, 1240, 1130, 1050, 1006, 878, 760。MS: m/z 857 (M⁺, C₄₁ H₄₇ O₁₉ N), 842, 740, 726, 702, 686, 572, 262, 255, 218, 207, 206, 178 (b), 176, 162, 160, 150, 137, 134, 132, 107, 106, 105, 95。¹HNMR 和¹³CNMR 见表 1 和表 2。以上数据与文献报道的雷公藤吉碱一致。^[1]

(2) 无色块状晶, mp: 169-171 $^{\circ}$ C; UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm 228, 267; IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3536, 3460, 1752-1730 (br), 1580, 1570, 1505, 1370, 1302, 1230, 1155, 1130, 1050, 1006, 872, 765, 758。MS: m/z 867 (M⁺, C₄₃ H₄₉ O₁₈ N), 852, 839, 809, 808, 794, 751, 750, 746, 736, 702, 686, 572, 262, 255, 218, 206 (b), 179, 178, 162, 161, 150, 134, 133, 132, 107, 106, 105。¹HNMR 和¹³CNMR 见表 1 和表 2。以上数据与文献报道的雷公藤次碱一致。^[2]

(3) 无色片状晶 mp: 233-234 $^{\circ}$ C; UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm 227, 268;

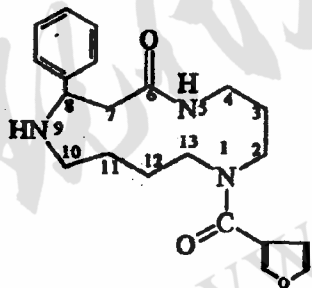
IR $_{\nu_{\max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3530, 3400, 1752-1725 (br), 1527, 1505, 1370, 1305, 1240, 1130, 1050, 1006, 872, 765. MS: m/z 873 (M^+ , $C_{41}H_{47}O_{20}N$), 856, 854, 830, 816, 802, 786, 770, 756, 742, 718, 700, 256, 206, 204, 194, 177, 176 (b), 149, 134. $^1\text{HNMR}$ 和 $^{13}\text{CNMR}$ 见表 1 和表 2. 以上数据与文献报道的雷公藤春碱一致^[3].

(4) 无色针晶, mp: 176-177°C; UV $_{\lambda_{\max}}^{\text{MeOH}}$ nm 234, 277;



IR $_{\nu_{\max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3550, 3460, 1758-1720 (br), 1445, 1370, 1240, 1060, 1004, 880, 765. MS: m/z 779 (M^+ , $C_{36}H_{45}O_{18}N$), 692, 675, 662, 658, 648, 250, 194, 176 (b), 150, 134. $^1\text{HNMR}$ 和 $^{13}\text{CNMR}$ 见表 1 和表 2. 以上数据与文献报道的雷公藤碱戊一致^[2].

	R ₁	R ₂	R ₃
1 wilforgine	Ac	Fr	H
2 wilforine	Ac	Bz	H
3 wilfortrine	Ac	Fr	OH
4 wilforidine	Ac	H	OH
5 wilfordine	Ac	Bz	OH
6 1-desacetyl-wilfordine	H	Bz	OH



7 celafurine

图 1 化合物结构

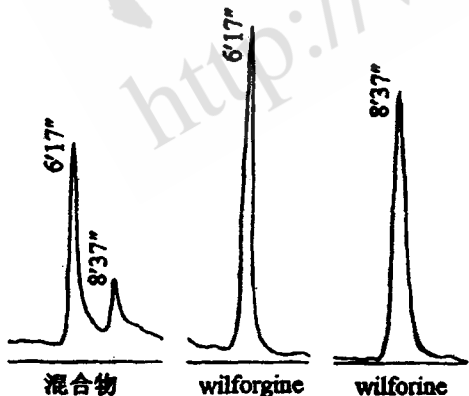


图 2 HPLC 色谱图

(5) 无色针晶, mp: 176-178°C; IR $_{\nu_{\max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3540, 3460, 1745 (br), 1600, 1585, 1570, 1240 (br), 1135, 1098, 1055, 717. MS: m/z 883 (M^+ , $C_{43}H_{49}O_{19}N$), 840, 839, 825, 824, 812, 810, 797, 796, 780, 766, 762, 752, 718, 700, 250,

236, 194, 176 (b), 166, 150, 106, 105. $^1\text{HNMR}$ 和 $^{13}\text{CNMR}$ 见表 1 和表 2. 以上数据与文献报道的雷公藤定碱一致^[2,4].

(6) 无色针晶, mp: 182-184°C; IR $_{\nu_{\max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3680, 3550, 3480, 3040, 3000, 2960, 1750, 1730, 1600, 1590, 1570; MS: m/z 842 (MH^+ , $C_{41}H_{47}O_{18}N$). $^1\text{HNMR}$ 和 $^{13}\text{CNMR}$ 见表 1 和表 2 以上数据与文献报道的 1-desacetylwilfordine 一致^[4].

(7) 无色针晶, mp: 154-155°C; $[\alpha]_D - 11^\circ$ (C 0.11 CHCl_3). UV $_{\lambda_{\max}}^{\text{MeOH}}$ nm 205; IR $_{\nu_{\max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3360, 3330, 2957, 2940, 2920, 1640, 1625, 1574, 1542, 1516, 1460, 1430, 1178, 1150, 1122. MS: m/z 369 (M^+ , $C_{21}H_{27}O_3N_3$), 297, 274, 224, 206, 160, 159, 146, 132, 131, 118, 104. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.68 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.19-7.34 (5H, m), 6.56 (1H, s), 3.92 (2H, t, 8-H), 3.39-3.68 (4H, m), 3.07-3.23 (2H, m, br), 2.48 (2H, d, 7-H). $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 22.26, 24.38, 27.39, 28.77, 36.85, 42.57, 43.13, 44.59, 47.

22, 60.66, 109.95, 121.42, 126.05 × 2, 127.48, 128.72 × 2, 142.88 × 2, 164.54, 172.08。以上数据与文献报道的呋喃南

蛇碱一致^[5]。

表 1 雷公藤生物碱的¹H NMR 数据

H	Wilfordine	wilfortrine	Wilforgine	Wilforine	Wilfordine	1-desacetyl-wilfordine
1	5.53(d, 4.5)	5.70(d, 3.57)	5.72(d, 3.85)	5.72(d, 3.8)	5.75(d, 3.2)	4.59
2	5.52(t, 3.4)	5.35(dd, 3.3, 3.5)	5.37(dd, 2.6, 3.7)	5.35(dd, 2.6, 3.7)	5.46(t, 3.0)	5.36(t, 3.1)
3	5.03(d, 3.0)	5.08(d, 2.7)	5.03(d, 2.59)	5.08(d, 2.6)	5.09(d, 2.9)	5.14(d, 2.9)
5	6.88(s)	6.91(s)	6.95(s)	6.91(s)	6.85(s)	6.52(s)
6	2.35(d, 3.7)	2.37(d, 3.9)	2.35(d, 3.76)	2.37(d, 4)	2.40(d, 3.8)	2.44(d, 3.5)
7	5.52(m)	5.47(m)	5.47(m)	5.55(m)	5.54(dd, 4.0, 5.9)	5.57-5.62
8	5.35(d, 6)	5.41(d, 6.04)	5.41(d, 6.04)	5.4(d, 6)	5.40(d, 5.7)	5.57-5.62
11	4.6(d), 5.42(d, 13.4)	4.31(d), 5.55(d, 13.5)	4.3(d), 5.51(d, 13.4)	4.4(d), 5.52(d, 13.2)	4.41, 5.57(ABq, 13.0)	4.60, 5.59(ABq, 12.2)
12	1.59(s)	1.62(s)	1.58(s)	1.66(s)	1.73(s)	1.69(s)
14	1.60(s)	1.64(s)	1.68(s)	1.68(s)	1.65(s)	1.68(s)
15	3.7(d), 5.81(d, 11.97)	3.73(d), 5.82(d, 12)	3.78(d), 5.76(d, 11.9)	3.79(d), 5.76(d, 12)	3.76, 5.83(ABq, 12.1)	3.75, 5.77(ABq, 12.0)
16	2.85(m), 4.0(m)	2.86(m), 4.0(m)	2.95(m), 3.95(m)	2.95(m), 3.94(m)	2.89(m), 4.08(m)	2.9(m), 4.0(m)
17	2.22(m), 2.44(m)	2.21(m), 2.48(m)	2.3(m), 2.39(m)	2.21(m), 2.44(m)	2.28(m), 2.50(m)	2.25(m), 2.50(m)
19	1.41(s)	1.48(s)	1.20(d, 6.92)	1.22(d, 7.03)	1.51(s)	1.46(s)
2'	8.67(dd, 1.8, 4.8)	8.70(dd, 1.8, 4.8)	8.76(dd, 1.8, 4.7)	8.76(dd, 1.8, 4.7)	8.70(dd, 4.8, 1.7)	8.70(dd, 4.7, 1.7)
3'	7.20(dd, 4.8, 7.86)	7.28(dd, 4.8, 7.9)	7.28(dd, 4.7, 7.9)	7.28(dd, 4.7, 7.9)	7.20(dd, 7.9, 4.9)	7.22(dd, 7.8, 4.9)
4'	8.10(dd, 1.8, 7.86)	8.13(dd, 1.8, 7.9)	8.08(dd, 1.8, 7.9)	8.33(dd, 1.8, 7.9)	8.14(dd, 7.9, 1.7)	8.13(dd, 7.9, 1.8)
2"		7.50(t, 1.75)	7.48(t, 1.7)	8.08(d, 7.12)	8.08(d, 8.0)	8.03(d, 7.6)
3"		6.83(dd, 0.7, 1.8)	6.84(dd, 0.7, 1.89)	7.51(t, 7.9)	7.52(t, 7.3)	7.50(t, 7.6)
4"				7.62(t, 7.4)	7.64(t, 7.3)	7.64(t, 7.4)
5"		8.26(dd, 0.7, 1.4)	8.26(dd, 0.7, 1.4)	7.51(t, 7.9)	7.52(t, 7.3)	7.5(t, 7.6)
6"				8.08(d, 7.12)	8.08(d, 8.0)	8.03(d, 7.6)
1-OAc	1.85(s)	1.87(s)	1.85(s)	1.85(s)	1.88(s)	
5-OAc	2.28(s)	2.25(s)	2.28(s)	2.28(s)	2.21(s)	2.22(s)
7-OAc	2.18(s)	2.19(s)	2.18(s)	2.17(s)	2.10(s)	1.94(s)
8-OAc	1.96(s)	1.97(s)	1.97(s)	1.95(s)	1.95(s)	2.20(s)
11-OAc	2.19(s)	2.20(s)	2.20(s)	2.18(s)	2.20(s)	1.97(s)

表 2 雷公藤生物碱的¹³C NMR 数据

C	Wilfordine	wilfortrine	Wilforgine	Wilforine	Wilfordine	1-desacetyl-wilfordine
1	75.22(d)	73.07(d)	73.37(d)	73.52(d)	73.20(d)	72.44(d)
2	69.02(d)	68.75(d)	68.99(d)	69.10(d)	69.25(d)	73.50(d)
3	78.90(d)	76.78(d)	75.84(d)	76.01(d)	76.86(d)	76.49(d)
4	69.84(s)	69.80(s)	69.72(s)	69.78(s)	69.78(s)	69.72(s)
5	73.81(d)	73.61(d)	73.68(d)	73.78(d)	73.60(d)	73.76(d)
6	51.08(d)	51.17(d)	51.25(d)	51.22(d)	51.04(d)	50.79(d)
7	70.13(d)	68.89(d)	69.27(d)	69.87(d)	68.93(d)	69.40(d)
8	71.12(d)	70.73(d)	70.88(d)	71.03(d)	70.78(d)	72.38(d)
9	52.41(s)	52.05(s)	52.15(s)	52.15(s)	51.89(s)	51.35(s)
10	94.56(s)	94.14(s)	93.78(s)	93.78(s)	94.01(s)	93.64(s)
11	60.55(t)	60.47(t)	60.50(t)	60.64(t)	60.57(t)	62.63(t)
12	22.76(q)	22.67(q)	22.89(q)	22.90(q)	22.98(q)	23.61(q)
13	84.63(s)	84.76(s)	84.45(s)	84.48(s)	84.77(s)	84.79(s)
14	17.82(q)	17.89(q)	18.03(q)	20.47(q)	17.88(q)	17.90(q)
15	69.92(t)	69.78(t)	70.28(t)	70.28(t)	69.78(t)	69.72(t)
16	31.39(t)	31.43(t)	33.30(t)	33.28(t)	31.42(t)	31.07(t)
17	38.69(t)	38.44(t)	33.40(t)	33.47(t)	38.40(t)	38.18(t)
18	77.59(s)	77.77(s)	38.45(d)	38.54(d)	77.67(s)	77.40(s)
19	27.61(q)	28.15(q)	21.04(q)	23.16(q)	28.03(q)	28.52(q)
20	173.03(s)	172.49(s)	175.10(s)	175.13(s)	172.48(s)	172.19(s)
21	168.01(s)	168.04(s)	166.85(s)	165.01(s)	167.99(s)	169.74(s)
22		160.97(s)	161.05(s)	161.05(s)	164.91(s)	165.88(s)

C	Wilfordine	wilfortrine	Wilforgine	Wilforine	Wilfordine	1-desacetyl wilfordine
2'	152.19(d)	152.26(d)	153.24(d)	153.20(d)	152.23(d)	152.03(d)
3'	120.61(d)	120.55(d)	121.14(d)	121.14(d)	120.58(d)	120.71(d)
4'	137.75(d)	137.76(d)	138.68(d)	138.69(d)	137.82(d)	138.05(d)
5'	125.70(s)	125.55(s)	124.38(s)	124.45(s)	125.48(s)	125.57(s)
6'	164.63(s)	164.95(s)	164.22(s)	164.10(s)	164.77(s)	164.22(s)
1"				128.93(s)	128.66(s)	128.66(s)
2"		144.35(d)	144.25(d)	129.93(d)	129.85(d)	129.76(d)
3"		109.73(d)	109.78(d)	128.77(d)	128.79(d)	128.84(d)
4"		118.23(s)	118.36(s)	133.75(d)	133.86(d)	133.99(d)
5"		148.75(d)	148.71(d)	128.77(d)	128.79(d)	128.84(d)
6"				129.93(d)	129.85(d)	129.76(d)
1-Ac	20.76(q)	20.45(q)	20.49(q)	21.01(q)	20.50(q)	
	169.81(s)	169.83(s)	169.00(s)	169.00(s)	169.84(s)	
5-Ac	21.57(q)	21.15(q)	21.21(q)	21.59(q)	21.57(q)	20.95(q)
	169.81(s)	169.63(s)	169.90(s)	169.89(s)	169.83(s)	169.78(s)
7-Ac	20.96(q)	20.49(q)	20.50(q)	21.11(q)	20.99(q)	20.66(q)
	170.14(s)	170.04(s)	170.08(s)	170.10(s)	170.13(s)	169.66(s)
8-Ac	20.56(q)	18.79(q)	18.79(q)	20.54(q)	20.45(q)	21.54(q)
	169.12(s)	169.32(s)	169.28(s)	169.28(s)	168.97(s)	170.13(s)
11-Ac	21.39(q)	21.01(q)	21.59(q)	21.59(q)	20.99(q)	20.95(q)
	169.84(s)	170.56(s)	170.69(s)	170.28(s)	170.06(s)	169.47(s)

参考文献

- 何直升, 李亚, 方圣丁, 等. 雷公藤碱乙、碱庚和碱己的结构. 化学学报, 1987, 45: 510.
- 何直升, 洪山海, 李亚, 等. 新生物碱雷公藤戊碱的结构. 化学学报, 1985, 43(6): 593.
- 何直升, 李亚, 方圣丁, 等. 雷公藤碱丁和碱辛的结构. 化学学报, 1989, 47: 178.
- Li Ya, George M. Strunz, Larry A. Calhoun, Sesquiterpene

alkaloids from *Tripterygium wilfordii* (Hook); a nuclear magnetic resonance study of 1-desacetylwilfordine, 1-desacetylwilfortrine, and 2-debenzoyl-2-nicotinoylwilforine. *Can. J. Chem.* 1990, 68: 371.

- S. M. Kupchan, Harold p. J. Hintz, Roger M. Smith, *et al*, Celacinnine, a Novel Macrocyclic Spermidine Alkaloid Prototype. *J. C. S. Chem. Comm.* 1974, 96: 329.

收稿日期: 2002-05-17